

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation⁶ :
C07D 487/04, A61K 31/505

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 97/32879**

(43) Internationales
 Veröffentlichungsdatum: 12. September 1997 (12.09.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP97/00874**

(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Februar 1997 (24.02.97)

(30) Prioritätsdaten:
 96810137.8 6. März 1996 (06.03.96) **EP**
 (34) Länder für die die regionale oder
 internationale Anmeldung eingereicht
 worden ist: **DE usw.**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ALTMANN, Eva [CH/CH]; Tannenweg 5, CH-4153 Reinach (CH). MISSBACH, Martin [CH/CH]; Cristalinweg 4, CH-4310 Rheinfelden (CH). WIDLER, Leo [CH/CH]; Melchior-Berri-Strasse 11, CH-4142 Münchenstein (CH).**

(74) Anwalt: **ROTH, Bernhard, M.; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).**

(81) Bestimmungsstaaten: **AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: **7-ALKYL-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINES**

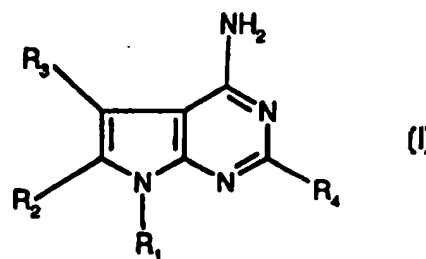
(54) Bezeichnung: **7-ALKYL-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINE**

(57) Abstract

Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) in which R₁, R₂, R₃ and R₄ have the meanings given in the description, have valuable pharmaceutical properties and are particularly effective in inhibiting protein tyrosine kinases pp60^{c-src}. They are produced in the prior-art manner.

(57) Zusammenfassung

Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine der Formel (I), worin R₁, R₂, R₃ und R₄ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, weisen wertvolle pharmazeutische Eigenschaften auf und sind insbesondere als Hemmer der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} wirksam. Sie werden in an sich bekannter Weise hergestellt.



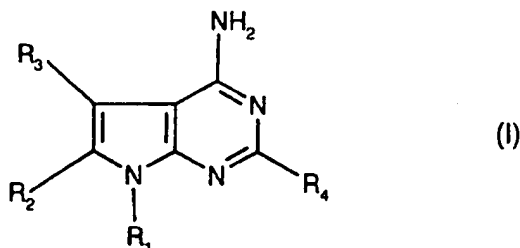
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

7-Alkyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



worin

R₁ Niederalkyl oder solches Niederalkyl bedeutet, das durch 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy, substituiertes Niederalkoxy, Acyloxy, Amino, Niederalkylamino, substituiertes Niederalkylamino, Diniederalkylamino, substituiertes Diniederalkylamino, Acylamino, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl und substituiertes Heterocyclyl;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

R₃ für Aryl steht; und

R₄ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

und Salze davon, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder zur Herstellung pharmazeutischer Präparate.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeinbegriffe haben im Rahmen der vorliegenden Anmeldung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Das Präfix "Nieder" bezeichnet einen Rest bis und mit 7 und insbesondere bis und mit 4 Kohlenstoffatomen.

Niederalkyl ist z.B. n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, vorzugsweise Ethyl oder Methyl.

Halogen ist z.B. Chlor, Brom oder Fluor, kann aber auch Iod bedeuten.

Halogen-niederalkyl ist z.B. Halogenmethyl, etwa Chlormethyl, oder z.B. Trifluormethyl.

Acyl ist z.B. Niederalkanoyl, Arylcarbonyl, Niederalkoxycarbonyl oder Carboxy, und vorzugsweise Niederalkanoyl.

Niederalkanoyl ist z.B. Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, kann aber auch z.B. Formyl bedeuten.

Substituiertes Niederalkoxy ist z.B. Aryl-niederalkoxy oder Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist.

Substituiertes Niederalkylamino ist z.B. Aryl-niederalkylamino oder Niederalkylamino, das im Niederalkylteil durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist.

Substituiertes Diniederalkylamino ist z.B. Diniederalkylamino, das in einem oder beiden Niederalkylteilen durch Aryl, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist.

Aryl ist z.B. Phenyl oder Naphthyl, welches jeweils unsubstituiert oder substituiert ist, z.B. wie nachstehend für Phenyl angegeben. Aryl ist bevorzugt Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere, z.B. 1-3, insbesondere einen oder zwei, Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Halogen-niederalkyl, (Hydroxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkoxy-niederalkyl, (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder

Niederalkanoylamino)-niederalkoxy-niederalkyl, (Amino oder Niederalkanoylamino)-niederalkyl, Niederalkylamino-niederalkyl, Diniederalkylamino-niederalkyl; Azacycloalkyl-niederalkyl, z.B. (Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny oder Pyrrolidiny)-niederalkyl; Azaheteroaryl-niederalkyl, z.B. (Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny oder Pyrrolyl)-niederalkyl, (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkylamino-niederalkyl, (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkylamino-niederalkyl; Azacycloalkyl-niederalkylamino-niederalkyl, z.B. (Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny oder Pyrrolidiny)-niederalkylamino-niederalkyl; Azaheteroaryl-niederalkylamino-niederalkyl, z.B. (Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny oder Pyrrolyl)-niederalkylamino-niederalkyl; Mercapto-niederalkyl, Niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl)-niederalkyl, (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl)-niederalkyl, (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl)-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Aminocarbonyl-niederalkyl, N-Niederalkylaminocarbonyl-niederalkyl, N,N-Diniederalkylaminocarbonyl-niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Phenyl-niederalkoxy, (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkoxy, (Amino oder Niederalkanoylamino)-niederalkoxy, Niederalkylamino-niederalkoxy, Diniederalkylamino-niederalkoxy; Azacycloalkyl-niederalkoxy, z.B. (Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny oder Pyrrolidiny)-niederalkoxy; Azaheteroaryl-niederalkoxy, z.B. (Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny oder Pyrrolyl)-niederalkoxy; (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkylamino-niederalkoxy, (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkylamino-niederalkoxy; Azacycloalkyl-niederalkylamino-niederalkoxy, z.B. (Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny oder Pyrrolidiny)-niederalkylamino-niederalkoxy; Azaheteroaryl-niederalkylamino-niederalkoxy, z.B. (Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny oder Pyrrolyl)-niederalkylamino-niederalkoxy; (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkoxy-niederalkoxy, (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkoxy-niederalkoxy, (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl)-niederalkoxy, (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl)-niederalkoxy, Hydroxysulfonyl-niederalkoxy, Carboxy-niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy, Aminocarbonyl-niederalkoxy, N-Niederalkylaminocarbonyl-niederalkoxy, N,N-Diniederalkylaminocarbonyl-niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino; Azacycloalkyl, z.B.

Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Pyrrolidinyl; Azaheteroaryl, z.B. Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrrolyl; Mercapto, Niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkoxy-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkoxy-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), (Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkylamino-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), (Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkylamino-niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), Carboxy-niederalkylthio, Niederalkoxycarbonyl-niederalkylthio, Aminocarbonyl-niederalkylthio, N-Niederalkylaminocarbonyl-niederalkylthio, N,N-Diniederalkylaminocarbonyl-niederalkylthio, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, N-Niederalkylaminocarbonyl, N-[(Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy)-niederalkyl]-aminocarbonyl, N-[(Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkanoylamino)-niederalkyl]-aminocarbonyl; [Azacycloalkyl-niederalkyl]-aminocarbonyl, z.B. N-[(Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Pyrrolidinyl)-niederalkyl]-aminocarbonyl; [Azaheteroaryl-niederalkyl]-aminocarbonyl, z.B. N-[(Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrrolyl)-niederalkyl]-aminocarbonyl; N-(Hydroxysulfonylniederalkyl)-aminocarbonyl, N,N-Diniederalkylaminocarbonyl, Cyano, Amidino, Formamidino und Guanidino sowie z.B. Nitro, Niederalkanoyl und Benzoyl substituiert ist. Vorzugsweise steht Aryl für Phenyl, das unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy oder Niederalkoxy substituiert ist.

Hydroxysulfonyl steht für die Gruppe $-SO_3H$. Aminocarbonyl ist $-CONH_2$. Amidino ist $-C(=NH)-NH_2$, Formamidino steht für $-NH-CH(=NH)$ und Guanidino ist $-NH-C(=NH)-NH_2$.

In Substituenten, die Gruppen wie z.B. Hydroxy-niederalkoxy, Amino-niederalkoxy, Hydroxy-niederalkylamino, Amino-niederalkylamino, Hydroxy-niederalkylthio oder Amino-niederalkylthio enthalten, sind vorzugsweise die beiden Heteroatome jeweils durch mindestens zwei C-Atome voneinander getrennt, mit anderen Worten: der Niederalkyl-Teil wird vorzugsweise jeweils so gewählt, dass sich mindestens zwei C-Atome zwischen den beiden Heteroatomen befinden.

Azacycloalkyl ist ein Cycloalkylrest mit 3-8, insbesondere 5-7, Ringatomen, worin mindestens eines der Ringatome ein Stickstoffatom ist. Azacycloalkyl kann noch weitere Ringheteroatome enthalten, z.B. N, O oder S; es steht z.B. für Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Pyrrolidinyl.

Azaheteroaryl ist ein aromatischer Rest mit 3-7, insbesondere 5-7, Ringatomen, worin mindestens eines der Ringatome ein Stickstoffatom ist. Azaheteroaryl kann noch weitere Ringheteroatome enthalten, z.B. N, O oder S. Es kann auch partiell gesättigt sein. Azaheteroaryl steht z.B. für Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrrolyl.

Reste wie Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyrrolyl können über ein Ringstickstoffatom oder ein Ringkohlenstoffatom gebunden sein, Reste wie Pyridyl oder Pyrimidinyl sind vorzugsweise über ein C-Atom gebunden.

Die über ein Ringstickstoffatom gebundenen Azacycloalkylreste, die bevorzugt sind, werden bekanntlich als Piperidino, Piperazino, Morpholino, Pyrrolidino usw. bezeichnet.

Der Arylrest R_3 bedeutet vorzugsweise Phenyl, das unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C_1 - C_3 -Alkylendioxy, Cyano oder Halogen substituiert ist.

Cycloalkyl ist vorzugsweise C_3 - C_8 - und insbesondere C_3 - C_7 -Cycloalkyl, was bedeuten soll, dass es 3 bis 8 bzw. 3 bis 7 Ringkohlenstoffe enthält. Es ist vorzugsweise unsubstituiert, kann aber auch substituiert sein, z.B. durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Aryl-niederalkoxy, Hydroxy-niederalkyl oder Niederalkoxy-niederalkyl.

Für einen Heterocyclyl-Substituenten im Rest R_1 gilt folgendes: Heterocyclyl ist z.B. ein Cycloalkylrest mit 3-8, insbesondere 5-7, Ringatomen, worin mindestens eines der Ringatome ein Heteroatom ausgewählt aus N, O und S ist. Azacycloalkyl ist z.B. Pyrrolidinyl oder Piperidinyl. Oxacycloalkyl ist z.B. Tetrahydrofuranyl oder Tetrahydropyranyl. Heterocyclyl kann auch mehr als ein Ringheteroatom enthalten, insbesondere zwei, und bedeutet dann z.B. Diazacycloalkyl, Oxazacycloalkyl oder Dioxacycloalkyl. Diazacycloalkyl ist z.B. Imidazolidinyl, Hexahydropyrimidinyl oder Piperazinyl; Oxazacycloalkyl ist z.B. Oxazolidinyl, 1,3-Oxazinanyl (6-Ring) oder Morpholinyl; Dioxacycloalkyl ist z.B. 1,3-Dioxolanyl oder 1,3-

Dioxanyl. Vorzugsweise ist Heterocyclyl über ein Ringkohlenstoffatom gebunden, kann aber auch über ein Ringstickstoffatom gebunden sein. Heterocyclyl ist vorzugsweise unsubstituiert; es kann aber auch substituiert sein, z.B. durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen.

Heteroaryl ist ein cyclischer, heteroaromatischer Rest mit z.B. 3-7, insbesondere 5-6, Ringatomen, worin mindestens eines der Ringatome ein Heteroatom ausgewählt aus N, O und S ist. Gegebenenfalls kann Heteroaryl auch aus mehr als einem Ring bestehen, z.B. aus einem Heteroarylring und einem anellierten Benzoring. Heteroaryl mit einem Ringstickstoff ist z.B. Pyrrolyl, Pyridyl oder Indolyl, mit einem Ringsauerstoff z.B. Furanyl oder Benzo-furanyl. Heteroaryl kann auch mehr als ein Ringheteroatom enthalten, und bedeutet dann z.B. Diazaheteroaryl, Oxazaheteroaryl, Triazaheteroaryl oder Tetrazaheteroaryl. Diazacycloalkyl ist z.B. Imidazolyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl; Oxazacycloalkyl ist z.B. Oxazolyl oder 1,3-Oxazinyl. Triazaheteroaryl ist z.B. Triazolyl. Tetrazaheteroaryl ist z.B. Tetrazolyl. Heteroaryl kann sowohl über ein Ringkohlenstoffatom als auch über ein Ringstickstoffatom gebunden sein. Heteroaryl ist vorzugsweise unsubstituiert; es kann aber auch substituiert sein, z.B. durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen.

Salze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, in erster Linie Säureadditionssalze mit geeigneten Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hydrogensulfate oder Phosphate, Salze mit geeigneten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren oder N-substituierten Sulfaminsäuren, z.B. Methansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate oder N-Cyclohexylsulfamate (Cyclamate), oder Salze mit starken organischen Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren oder gegebenenfalls ungesättigten oder hydroxylierten aliphatischen Dicarbonsäuren, z.B. Acetate, Oxalate, Malonate, Maleinate, Fumarate, Tartrate oder Citronate.

Sofern die Verbindungen der Formel I eine saure Gruppe enthalten, sind auch entsprechende Salze mit Basen möglich, z.B. entsprechende Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, pharmazeutisch verwendbare Uebergangsmetallsalze, wie Zink- oder Kupfersalze, oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen, wie cyclischen Aminen, wie Mono-, Di- oder

Triniederalkylaminen, wie Hydroxyniederalkylaminen, z. B. Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkylaminen, Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-aminen oder Polyhydroxyniederalkylaminen. Cyclische Amine sind z. B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Pyrrolidin. Als Mononiederalkylamine kommen beispielsweise Ethyl- und t-Butylamin, als Diniederalkylamine beispielsweise Diethyl- und Diisopropylamin und als Triniederalkylamine beispielsweise Trimethyl- und Triethylamin in Betracht. Entsprechende Hydroxyniederalkylamine sind z. B. Mono-, Di- und Triethanolamin; Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amine sind z. B. N,N-Dimethylamino- und N,N-Diethylamino-ethanol. Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe, z.B. Carboxy, und einer basischen Gruppe, z.B. Amino, können z.B. auch in Form von inneren Salzen, d.h. in zwitterionischer Form vorliegen, oder es kann ein Teil des Moleküls als inneres Salz, und ein anderer Teil als normales Salz vorliegen. Umfasst sind ferner für pharmazeutische Verwendungen ungeeignete Salze, da diese beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien Verbindungen I sowie von deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen verwendet werden können.

Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere hemmen sie die Aktivität der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} in Konzentrationen zwischen ca. 0.001 und ca. 10 µM [Testbeschreibung: K. Farley et al., Anal. Biochem. 203 (1992) 151-157; dabei wird gereinigtes Enzym - wie in N. B. Lydon et al., Biochem. J. 287 (1992) 985-993 beschrieben - verwendet].

Es ist bekannt, dass sowohl eine gezielte Veränderung des c-src Gens, die zur Elimination von c-src führt, als auch eine Hemmung der Aktivität der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} die Fähigkeit von Osteoklasten zur Knochenresorption beeinflusst [Elimination von c-src durch Genmanipulation: siehe z.B. P. Soriano et al., Cell 64 (1991) 693-702; Hemmung der Aktivität der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src}: siehe z.B. B.F. Boyce et al., J. Clin. Invest. 90 (1992) 1622-1627; T. Yoneda et al., J. Clin. Invest. 91 (1993) 2791-2795].

Aufgrund ihrer Hemmwirkung auf die Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} sind die Verbindungen der Formel I daher in der Lage, die Fähigkeit der Osteoklasten zur Knochenresorption zu hemmen. Dies kann z.B. im sogenannten "bone slice assay" an kortikalen Knochenplättchen von Rindern mit Rattenosteoklasten in Konzentrationen

zwischen ca. 0.001 und ca. 10 μ M nachgewiesen werden [Der "bone slice assay" ist z.B. beschrieben in Biochem. Biophys. Res. Comm. 188 (1992) 1097-1103]. Die Verbindungen der Formel I hemmen dabei die Bildung von charakteristischen Resorptionslöchern auf Knochenplättchen in vitro.

Die in vivo Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I kann z.B. via Calcium-Metabolismus an intakten Ratten nachgewiesen werden. Dabei wird nach i.v. Injektion der Testsubstanz innerhalb 1-4 Stunden eine akute Hypokalzämie induziert, die durch Bestimmung der Calcium-Konzentration im Blutplasma nachgewiesen wird. Die Beobachtung einer akuten Hypokalzämie kann als indirekter Nachweis für eine Hemmung der Knochenresorption durch die Testsubstanz interpretiert werden.

In vivo kann die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I ferner z.B. im Hock-Modell an der Ratte nachgewiesen werden. In diesem Test hemmen die Verbindungen der Formel I - bei einmaliger Applikation per os pro Tag in Konzentrationen zwischen ca. 1 und ca. 100 mg/kg Körpergewicht - während 3-4 Wochen vollständig oder zumindest partiell den Knochenverlust, der durch Ovariectomie in Ratten erzeugt wird [Das "Hock-Modell" ist z.B. beschrieben in Metab. Bone Dis. 5 (1984) 177-181].

Die Verbindungen der Formel I sind daher sehr gut geeignet zur Behandlung von Krankheiten, die auf eine Hemmung der Aktivität der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} ansprechen. Zu nennen ist hier insbesondere die Osteoporose, ferner auch andere Krankheiten, in deren Verlauf die Knochenresorption durch Osteoklasten eine Rolle spielt, wie z.B. die Tumor-induzierte Hyperkalzämie, Paget's Disease oder die Behandlung von Knochenmetastasen, des weiteren auch inflammatorische Prozesse in Gelenken und Knochen sowie degenerative Prozesse in Knorpelgeweben. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I nützlich zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, die auf eine Hemmung der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} ansprechen, wie z.B. Brustkrebs (Mammakarzinom) oder Darmkrebs (Colonkarzinom). Sie sind in der Lage, Tumorregression zu bewirken und Tumormetastasierung und das Wachstum von Mikrometastasen zu verhindern. Die Verbindungen der Formel I sind ferner nützlich bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie z.B. Thrombose.

Die Verbindungen der Formel I hemmen ferner auch die Aktivität von anderen Nicht-Rezeptor-Protein-Tyrosin-Kinasen, wie z.B. (a) anderen Mitgliedern der src-Familie, z.B. lck und fyn, (b) Abl-Kinase sowie (c) ZAP70-Kinase. Darüber hinaus hemmen die Verbindungen der Formel I auch die Aktivität von Rezeptor-Protein-Tyrosin-Kinasen, wie z.B. (a) der EGF-Familie, z.B. den EGF-Rezeptor, c-erbB2, c-erbB3 und c-erbB4, und (b) der PDGF-Familie, z.B. den PDGF-Rezeptor, CSF-1, Kit, VEGF und FGF. Aufgrund dieser Wirkungen können die Verbindungen der Formel I auch zur Immunomodulation und zur Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems eingesetzt werden, z.B. bei Entzündungen oder Organtransplantationen. Weiterhin sind sie geeignet zur Behandlung (hyper)proliferativer Erkrankungen, wie z.B. Psoriasis, Tumoren, Karzinomen und Leukämien, sowie bei Fibrose und Restenose. Auch bei der Behandlung von Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems können die Verbindungen der Formel I angewendet werden, soweit eine Signalübertragung durch mindestens eine Protein-Tyrosin-Kinase involviert ist.

Ganz besonders betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I,

worin R₁ Niederalkyl oder solches Niederalkyl bedeutet, das durch 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend

Hydroxy, Niederalkoxy;

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist;

Phenylniederalkoxy, worin die Phenylgruppe unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy und Niederalkoxy substituiert ist;

Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino;

Acylamino ausgewählt aus der Gruppe Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino und Phenylniederalkoxycarbonylamino, worin die Phenylgruppe unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy und Niederalkoxy substituiert ist;

Phenyl, das unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend

Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy und

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, (Hydroxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino)-niederalkylamino, Diniederalkylamino, Heteroaryl ausgewählt aus der Gruppe umfassend Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridyl, oder Heteroaryl wie vorstehend definiert, welches durch Niederalkyl mono- oder disubstituiert ist, substituiert ist;

Heteroaryl ausgewählt aus der Gruppe umfassend Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Furanyl, Benzofuranyl, Oxazolyl und 1,3-Oxazinyl; Heteroaryl wie vorstehend definiert, das durch Niederalkyl mono- oder disubstituiert ist; Cycloalkyl;

Cycloalkyl, das durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy; Phenyl-niederalkoxy, worin die Phenylgruppe unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy und Niederalkoxy substituiert ist; Hydroxy-niederalkyl und Niederalkoxy-niederalkyl substituiert ist;

Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe umfassend Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranlyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,3-Dioxanyl, Oxazolidinyl, 1,3-Oxazinanyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Imidazolidinyl, Hexahydropyrimidinyl und Piperazinyl; und Heterocyclyl wie vorstehend definiert, das durch Niederalkyl mono- oder disubstituiert ist;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

R₃ für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Cyano und Halogen substituiert ist; und

R₄ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

und Salze davon.

In erster Linie betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I, worin

R₁ Niederalkyl oder solches Niederalkyl bedeutet, das durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend

Hydroxy, Niederalkoxy;

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist;

Phenylniederalkoxy,

Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino;

Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino;

Phenyl, das unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend

Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy und

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, (Hydroxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino)-niederalkylamino, Diniederalkylamino, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl substituiert ist;

Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl;

C₃-C₇-Cycloalkyl;

C₃-C₇-Cycloalkyl, das durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkyl und Niederalkoxy-niederalkyl substituiert ist; 1,3-Dioxan-4-yl, Morpholin-(2 oder 3)-yl und Hexahydropyrimidin-4-yl;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet; und

R₃ für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Cyano und Halogen substituiert ist; und

R₄ Wasserstoff bedeutet;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

Vor allen Dingen betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I, worin

R₁ Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Dihydroxy-niederalkyl, Trihydroxy-niederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, Diniederalkoxy-niederalkyl, Triniederalkoxy-niederalkyl, Niederalkoxy-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkoxy-(dihydroxy)-niederalkyl,

(Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino)-niederalkoxy-niederalkyl,

Phenylniederalkoxy-(hydroxy)-niederalkyl,

Amino-niederalkyl, Diamino-niederalkyl, Triamino-niederalkyl, Niederalkylamino-niederalkyl, Diniederalkylamino-niederalkyl;

Amino-(niederalkoxy)-niederalkyl, Amino-(diniederalkoxy)-niederalkyl, Amino-(niederalkoxy)-(hydroxy)-niederalkyl, Amino-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Diniederalkylamino-(hydroxy)-niederalkyl,

Niederalkanoylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkoxycarbonylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Phenylniederalkoxycarbonylamino-(hydroxy)-niederalkyl,

Phenyl-niederalkyl, das im Phenylteil unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkoxy, Amino-niederalkoxy oder Niederalkylamino-niederalkoxy substituiert ist;

Phenyl-(hydroxy)-niederalkyl, das im Phenylteil unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkoxy, Amino-niederalkoxy oder Niederalkylamino-niederalkoxy substituiert ist; (Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl)-(hydroxy)-niederalkyl;

Cycloalkyl-niederalkyl oder

Cycloalkyl-niederalkyl, das im Cycloalkylteil durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkyl und Niederalkoxy-niederalkyl substituiert ist,

bedeutet;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet; und

R₃ für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch einen Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Cyano und Halogen substituiert ist; und

R₄ Wasserstoff bedeutet;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

Als Untergruppen aus einer Gruppe von Verbindungen der Formel I sind jeweils hervorzuheben:

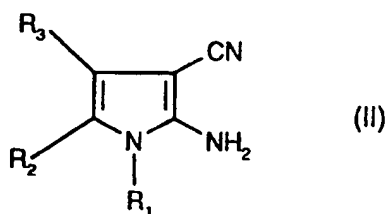
(a) Verbindungen der Formel I, worin R_1 eine Gruppe $-(CH_2)_m-CH[-(CH_2)_nOH]-X$ bedeutet, worin m für 0, 1 oder 2 steht, n 0 oder 1 bedeutet, und X Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Dihydroxy-niederalkyl, Hydroxy-(niederalkoxy)-niederalkyl, Phenylniederalkoxy-niederalkyl, Amino-niederalkyl, (Imidazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl)-niederalkyl, Phenyl, Hydroxy-phenyl, Niederalkoxy-phenyl, (Aminoniederalkoxy)-phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino oder Niederalkoxycarbonylamino bedeutet; (b) Verbindungen der Formel I, worin R_2 Wasserstoff bedeutet; (c) Verbindungen der Formel I, worin R_3 Phenyl bedeutet, das in 3- oder 4-Stellung durch Hydroxy substituiert ist und gegebenenfalls noch 1 oder 2 weitere Substituenten ausgewählt aus Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und Halogen trägt; (d) Verbindungen der Formel I, worin R_3 Phenyl bedeutet, das in 3- oder 4-Stellung durch Hydroxy monosubstituiert ist; (e) Verbindungen der Formel I, worin R_3 Phenyl bedeutet, das (1) in 3-Stellung durch Methoxy oder Chlor monosubstituiert ist, oder (2) in 3- oder 4-Stellung durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, C_2 - C_7 -Alkoxy, Phenyl-niederalkoxy, Cyano, Fluor oder Brom monosubstituiert ist, oder (3) durch zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, Cyano und Halogen di- oder trisubstituiert ist; (f) Verbindungen der Formel I, worin R_4 Wasserstoff bedeutet; (g) Verbindungen der Formel I, worin R_1 1,3-Dioxan-4-ylmethyl, 1,3-Dioxolan-4-ylmethyl, Morpholin-(2 oder 3)-ylmethyl, Piperazin-2-ylmethyl, Hexahydropyrimidin-4-ylmethyl, Imidazolidin-4-ylmethyl, Oxazolidin-4-ylmethyl oder 1,3-Oxazinan-4-ylmethyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft vor allem die in den Beispielen beschriebenen spezifischen Verbindungen und Salze davon.

Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man z.B.

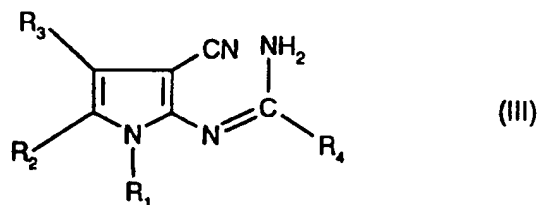
(a) eine Verbindung der Formel II

- 14 -



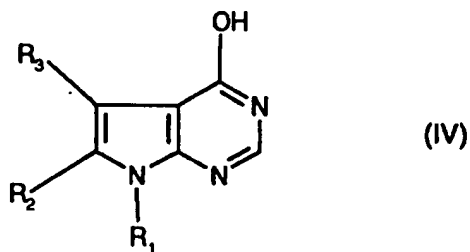
einer Ringschlussreaktion unter Aufbau des Pyrimidinrings unterwirft, oder

(b) eine Verbindung der Formel III



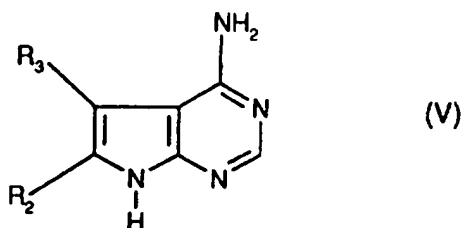
einer Ringschlussreaktion unter Aufbau des Pyrimidinrings unterwirft,

(c) eine Verbindung der Formel IV,



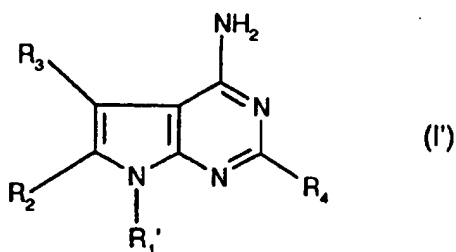
gegebenenfalls nach vorheriger Aktivierung, mit einem Aminierungsreagenz umgesetzt;

(d) eine Verbindung der Formel V,



gegebenenfalls nach vorheriger Silylierung am Stickstoffatom im Fünfring, mit einer Verbindung $R_1 - X_1$ (VI), worin X_1 für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, N-alkyliert; oder

(e) in einer Verbindung der Formel I',



worin R_1' eine in einen Rest R_1 überführbare Gruppe bedeutet, R_1' in R_1 überführt;

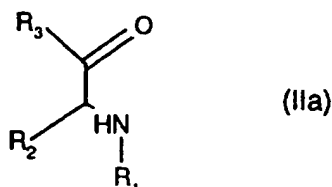
und, wenn erwünscht, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz umwandelt.

In der folgenden näheren Beschreibung der Verfahren haben die Symbole R_1 - R_3 jeweils die unter Formel I angegebene Bedeutung, sofern nichts anderes angegeben ist.

Verfahren (a): Die Umsetzung gemäss dem Verfahren (a) entspricht der an sich bekannten Cyclisierung von 2-Amino-3-cyano-pyrrolen zu 4-Amino-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen (s. z.B. H. Pichler et al., Liebigs Ann. Chem. 1986, 1485-1505). Als Cyclisierungsreagenzien kommen z.B. (1) Formamid oder (2) 1. Orthoameisensäuretrialkylester/2. Ammoniak in Frage. Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel II mit Formamid wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z.B. 160°C, und vorteilhaft unter Zugabe von wenig DMF und Ameisensäure durchgeführt. Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Orthoameisensäure-trialkylester zu den entsprechenden, intermediär entstehenden Alkoxyformimidaten erfolgt

normalerweise bei weniger stark erhöhten Temperaturen, z.B. 80-120°C. Die Cyclisierung der letzteren mit NH_3 wird dann in der Regel wieder bei höheren Temperaturen, z.B. bei 130°C im Autoklav, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise unter Anwendung einer der bekannten Pyrrolsynthesen hergestellt. Man erhält sie z.B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IIa



mit Malonsäuredinitril, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumethoxid/Ethanol.

Die Verbindungen der Formel IIa ihrerseits lassen sich z.B. durch Umsetzung einer Verbindung $\text{R}_3\text{-C(=O)-CH(-R}_2\text{)-Hal}$ [Hal = Halogen], also z.B. Phenacylbromid oder -chlorid, mit einer Verbindung $\text{H}_2\text{N-R}_1$, z.B. Anilin, herstellen, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumcarbonat/Ethanol oder Triethylamin/Toluol.

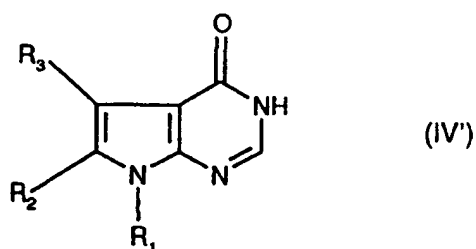
Verfahren (b): Der Ringschluss zum entsprechenden 4-Amino-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin erfolgt z.B. in Gegenwart von geeigneten Basen, z.B. Natriumethoxid/Ethanol, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z.B. 80°C [s. z.B. E.C. Taylor et al., J. Amer. Chem. Soc. 87 (1965) 1995-2003].

Die Amidinverbindungen der Formel III können z.B. aus den entsprechenden Aminoverbindungen der Formel II gemäss bekannten Amidinsynthesen hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung zunächst mit Orthoameisensäure-triethylester, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, und dann mit Ammoniak, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

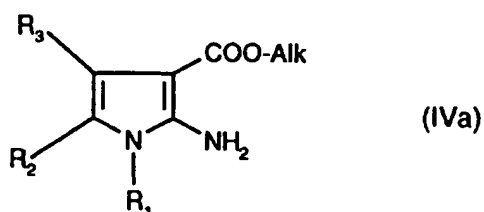
Verfahren (c): Für die Ueberführung von 4-Hydroxy- in 4-Amino-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine sind verschiedene Methoden bekannt. So kann man die Verbindungen der Formel IV z.B.

durch Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, z.B. POCl_3 oder PCl_5 , etwa POCl_3 bei 120° , intermediär in 4-Halogenderivate überführen, die dann weiter mit Ammoniak umgesetzt werden, z.B. bei $40-130^\circ$ im Bombenrohr. Eine andere Methode besteht darin, die Verbindungen der Formel IV zunächst mit einem Sulfonylhalogenid, z.B. Tosyl-, Mesyl- oder Trifluormethylsulfonylchlorid, zu derivatisieren und dann mit Ammoniak umzusetzen.

Die Verbindungen der Formel IV, die oft zu grossen Anteilen in der tautomeren Form der Formel IV' vorliegen,



können z.B. aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II durch Ringschluss, z.B. mit Ameisensäure, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z.B. 160°C , hergestellt werden. Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV besteht darin, zunächst eine Verbindung der Formel IIa mit Malonsäure-mononitril-monoalkylester zum entsprechenden Pyrrol-3-carbonsäurealkylester der Formel IVa



(Alk = Alkyl, z.B. Ethyl) zu cyclisieren. Dieser wird, z.B. durch Umsetzung mit Formamid bei 160°C , weiter zum 4-Hydroxy-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin der Formel IV cyclisiert. Eine weitere Variante geht ebenfalls von einer Verbindung der Formel IVa aus. Letztere wird jedoch z.B. mit Dimethylformamid-dineopentylacetal zum entsprechenden Amidin umgesetzt, das

seinerseits nach Reaktion mit Ammoniak, z.B. NH_3 /Methanol bei 45° , in eine Verbindung der Formel IV (bzw. IV') übergeht.

Verfahren (d): Die N-Alkylierung der Verbindungen der Formel V kann z.B. durch Umsetzung mit geeigneten Epoxyverbindungen der Formel V, z.B. 2-(2-Benzoyloxy-ethyl)-oxiran, in Gegenwart von Basen geschehen, z.B. im System Lithiumhydrid/DMF. Die N-Alkylierung der Verbindungen der Formel V kann ferner z.B. durch Umsetzung mit Halogen-, Tosyloxy- oder Mesyloxy-Verbindungen der Formel VI, z.B. Methansulfonsäure-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylmethylester, erfolgen, vorzugsweise in Gegenwart von Base, z.B. im System K_2CO_3 /DMF.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, eine Verbindung der Formel V zunächst zu silylieren, z.B. durch Umsetzung mit Bis(trimethylsilyl)acetamid in Acetonitril, und die silylierte Verbindung dann in Gegenwart von z.B. Trimethylsilylchlorid/Kaliumiodid mit einem cyclischen Acetal, z.B. Dioxolan, umzusetzen [vgl. Beispiel 68 und M. Ubasawa et al., Chem. Pharm. Bull. 43 (1995) 142-143].

Die Ausgangsverbindungen der Formel V können z.B. durch Ringschluss von Verbindungen der Formel III, worin R_1 Wasserstoff ist, analog den oben beschriebenen Verfahren (a) und (b) hergestellt werden. Vorteilhaft werden dabei die Verbindungen der Formel IIa (mit $\text{R}_1 = \text{H}$) zunächst acetyliert, z.B. mit Acetanhydrid in Triethylamin/THF, bevor sie mit Malonsäuredinitril zu den Pyrrol-Verbindungen der Formel II (mit $\text{R}_1 = \text{H}$) cyclisiert werden.

In Verbindungen der Formel VI, $\text{R}_1\text{-X}_1$, kommen als nucleofuge Abgangsgruppe X_1 z.B. in Frage: Halogen, Mesyloxy oder Tosyloxy. Ferner kann $\text{R}_1\text{-X}_1$ z.B. auch für eine Epoxyverbindung stehen. Wenn eine solche mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt wird, erhält man eine Verbindung der Formel I mit einem 2-Hydroxyalkylrest als R_1 .

Verfahren (e): Vorzugsweise werden die Ausgangsverbindungen der Formel I' gemäss den oben beschriebenen Verfahren (b) oder (d) erhalten. Beim Verfahren (e) handelt es sich z.B. um die Abspaltung von O- oder N-Schutzgruppen in an sich bekannter Weise. Im Beispiel 35 etwa wird eine Silyl-Schutzgruppe durch Behandlung mit Tetrabutylammonium-fluorid abgespalten, in den Beispielen 19, 20 und 40 werden Acetal-Schutzgruppen durch

Behandlung mit Salzsäure entfernt, und im Beispiel 21 wird etwa eine BOC-Schutzgruppe durch Behandlung mit Salzsäure abgespalten.

Verbindungen der Formel I können in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So können z.B. in an sich bekannter Weise Substituenten im Arylrest R_3 ineinander umgewandelt werden.

Halogen-niederalkyl, z.B. Chlormethyl, etwa kann z.B. mit ggf. substituierten Niederalkanolen, Niederalkanthiolen oder Niederalkylaminen gemäss einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt werden, wobei ggf. substituiertes Niederalkoxy-niederalkyl, Niederalkylthio-niederalkyl bzw. Niederalkylamino-niederalkyl erhalten wird.

Hydroxy kann z.B. mit ggf. substituierten Halogenniederalkanen umgesetzt werden, wobei ggf. substituiertes Niederalkoxy erhalten wird. Hydroxy kann z.B. auch zunächst mit einem Dihalogen-niederalkan, z.B. 1-Brom-2-Chlorethan, umgesetzt werden, wobei man man omega-Halogen-niederalkoxy erhält; dieses kann analog wie oben beschrieben mit ggf. substituierten Niederalkanolen, Niederalkanthiolen oder Niederalkylaminen gemäss einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt werden, wobei ggf. substituiertes Niederalkoxy-niederalkoxy, Niederalkylthio-niederalkoxy bzw. Niederalkylamino-niederalkoxy erhalten wird.

Analog wie Hydroxy kann auch Mercapto wie im vorigen Absatz beschrieben alkyliert werden.

Niederalkylthiogruppen können durch gezielte Oxidation sowohl in Niederalkylsulfinyl- als auch Niederalkylsulfonylgruppen überführt werden.

Aminogruppen und Hydroxygruppen können in bekannter Weise acyliert werden, wobei z.B. Niederalkanoylamino- bzw. Niederalkanoyloxy-Gruppen erhalten werden.

Carbonsäurereste können gemäss bekannten Derivatisierungsmethoden, wie z.B. der Veresterung oder Amidbildung, in Carbonsäure-Derivate, wie z.B. Niederalkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, N-Niederalkylaminocarbonyl, N,N-Diniederalkylaminocarbonyl, Cyano oder

Amidino, überführt werden. Umgekehrt können auch Carbonsäure-Derivate in freie Carbonsäuren umgewandelt werden, z.B. durch Verseifung.

Verbindungen der Formel I, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, können durch Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, z.B. einem N-Halogen-succinimid, in Verbindungen der Formel I, worin R_2 Halogen ist, umgewandelt werden.

Wenn irgendwelche Zwischenprodukte störende reaktionsfähige Gruppen, z.B. Carboxy-, Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen, enthalten, können diese vorübergehend durch leichtabspaltbare Schutzgruppen geschützt werden. Die Auswahl von geeigneten Schutzgruppen, ihre Einführung und Entfernung sind an sich bekannt und sind z.B. in J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London, New York 1973 beschrieben, ferner z.B. auch in T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York et al. 1991, oder auch in P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, New York 1994.

Salze von Verbindungen I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen I durch Behandeln mit einer geeigneten Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens und Salze mit Basen durch Behandeln mit einer geeigneten Base oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens. Salze von Verbindungen der Formel I können in üblicher Weise in die freien Verbindungen I überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens und Salze mit Basen z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens.

Salze von Verbindungen I können in an sich bekannter Weise in andere Salze von Verbindungen I umgewandelt werden, Säureadditionssalze beispielsweise in andere Säureadditionssalze, z.B. durch Behandeln eines Salzes einer anorganischen Säure, wie eines Hydrochlorids, mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer Säure, z.B. mit Silberacetat, in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz, z.B. Silberchlorid, unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgemisch ausscheidet.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die Verbindungen I mit salzbildenden Eigenschaften in freier Form oder in Form von Salzen erhalten werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der Verbindung I in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung I bzw. ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung I zu verstehen.

Die Verbindungen I einschliesslich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden und/oder andere, beispielsweise gegebenenfalls zur Kristallisation von in fester Form vorliegenden Verbindungen verwendete, Lösungsmittel einschliessen.

Die Verbindungen I und ihre Salze können, je nach Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemisch derselben vorliegen. Dabei sind als reine Isomere z.B. reine Diastereomere erhältlich. Entsprechend können als Isomerengemische z.B. Diastereomerengemische vorliegen. Verfahrensgemäss oder anderweitig erhältliche Isomerengemische von Verbindungen I in freier Form oder in Salzform können in üblicher Weise in die Komponenten aufgetrennt werden, z.B. aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise durch fraktionierte Kristallisation, Destillation und/oder Chromatographie. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Isomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte, jeweils in freier Form oder in Salzform, verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen I bzw. deren Salzen führen. Neue Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte, jeweils in freier Form oder in Salzform, für die

Herstellung der Verbindungen I bzw. ihrer Salze, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variable R die für die Verbindungen I angegebene Bedeutung hat.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von allergischen Zuständen und Erkrankungen, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, insbesondere in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, sowie ein solches Behandlungsverfahren.

Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon als Wirkstoff enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Bei diesen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich z.B. um solche zur enteralen, wie insbesondere oralen, ferner rektalen, Verabreichung, um solche zur parenteralen Verabreichung und um solche zur lokalen Verabreichung an Warmblüter, vor allem an Menschen, wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthalten ist. Die pharmazeutischen Präparate enthalten (in Gewichtsprozenten) z.B. von etwa 0,001 % bis 100 %, vorzugsweise von etwa 0,1 % bis etwa 50 %, des Wirkstoffs.

Pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht,

Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliegsregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten, Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete

lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Oele, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Pharmazeutische Präparate zur lokalen Verabreichung sind z.B. für die topische Behandlung der Haut Lotionen, Crèmes und Salben, d. h. flüssige oder semifeste Oel-in-Wasser- oder Wasser-in-Oel-Emulsionen, Fettsalben, die wasserfrei sind, Pasten, d. h. Crèmes und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, Gele, die wässrig, wasserarm oder wasserfrei sind und aus quellbaren, gelbildenden Materialien bestehen, Schäume, d. h. in Aerosolform vorliegende flüssige Oel-in-Wasser-Emulsionen, welche aus Druckbehältern verabreicht werden, und eine wässrig-ethanolische Grundlage aufweisende Tinkturen, welche jeweils weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, wie Konservierungsmittel, enthalten können. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate zur lokalen Verabreichung erfolgt in an sich bekannter Weise durch Vermischung des Wirkstoffs mit den pharmazeutischen Hilfsstoffen, z.B. durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in der Grundlage oder in einem Teil davon, falls notwendig. Zur Herstellung von Emulsionen, in denen der Wirkstoff in einer der flüssigen Phasen gelöst ist, wird der Wirkstoff in der Regel vor der Emulgierung in dieser gelöst; zur Herstellung von Suspensionen, in denen der Wirkstoff in der Emulsion suspendiert ist, wird der Wirkstoff nach der Emulgierung mit einem Teil der Grundlage vermischt und dann dem Rest der Formulierung beigegeben.

Die Dosierung des Wirkstoffs kann von verschiedenen Faktoren, wie Wirksamkeit und Wirkungsdauer des Wirkstoffs, Stärke der zu behandelnden Krankheit bzw. ihrer Symptome, Applikationsweise, Warmblüter-Spezies, -Geschlecht, -Alter, -Gewicht und/oder individuellem Zustand des Warmblüters, abhängen. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter eine, z.B. orale, Tagesdosis von etwa 1mg bis etwa 1000mg, insbesondere von etwa 5 bis etwa 200 mg zu veranschlagen. Diese kann z.B. als Einmaldosis oder in mehreren Teildosen, z.B. solchen von 10 bis 100 mg, verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorstehend beschriebene Erfindung. Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben; Ether = Diethylether, Essigester = Essigsäureethylester; THF = Tetrahydrofuran; DMF = N,N-Dimethylformamid; Hexan meint ein Isomerengemisch verschiedener Hexane (Fa. Fluka), RV = Rotationsverdampfer; RT = Raumtemperatur; HV = Hochvakuum; h = Stunde(n).

Beispiel 1: 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

a) N-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-acetamid: In 150 ml Tetrahydrofuran werden 25,0 g Phenacylamin-hydrochlorid, 40,5 ml Triethylamin und 27,6 ml Acetanhydrid suspendiert. Es wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wird filtriert und das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird aus Diethylether kristallisiert. Smp.: 95-96 °C.

b) 2-Amino-4-phenyl-1H-pyrrol-3-carbonitril: In 100 ml Ethanol werden 0,9 g Natrium gelöst und 2,6 g Malonsäuredinitril zugegeben. Es wird 30 min bei 55 °C gerührt, dann 7,0 g N-(2-Oxo-2-Phenyl-ethyl)-acetamid zugegeben und 2 h bei 55 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und das Produkt filtriert. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 10,4 (s, 1H), 7,6-7,1 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 5,75 (s, 2H).

c) N-[3-Cyano-4-(4-methoxy-phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-formamidin: In 80 ml Orthoameisensäure-triethylester werden 6,0 g 2-Amino-4-Phenyl-1H-pyrrol-3-carbonitril gelöst und 1 h bei 140 °C gerührt. Orthoameisensäure-triethylester wird am Hochvakuum abgezogen und der Rückstand mit gesättigter Ammoniak in Methanol gelöst. Es wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und danach filtriert. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert. Smp.: 238-239 °C.

d) 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 150 ml Ethanol werden 4,3 g N-[3-Cyano-4-(4-methoxy-phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-formamidin suspendiert und mit 0,3 g Natriumethylat versetzt. Es wird 1 h unter Rückfluss gerührt, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Smp.: 260-261 °C.

Beispiel 2: 5-(3-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

a) 2-Brom-1-(3-methoxy-phenyl)-ethanon: In 10 ml Diethylether werden 10 ml 3-Methoxyacetophenon gelöst und auf 5 °C abgekühlt, es werden 0,2 g Aluminiumchlorid zugegeben und 5 min bei 5 °C gerührt. Danach werden 3,9 ml Brom bei 0-5 °C zugetropft und anschliessend 1 h bei 0-5 °C weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Essigsäureethylester gegossen, mit Wasser, gesättigter Ammoniumchloridlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und Essigsäureethylester am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Produkt wird aus Ether/Petrolether kristallisiert. Smp.: 64-65 °C.

b) 2-Azido-1-(3-Methoxy-phenyl)-ethanon: In 300 ml Toluol werden 12,0 g 2-Brom-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanon und 1,0 g Tricaprylmethylammoniumchlorid (Aliquot 366) vorgelegt und eine Lösung aus 13,6 g Natriumazid in 40 ml Wasser wird zugetropft. Es wird 1,5 h bei 50-55 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, Wasser Phase wird abgetrennt und mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Flash-Chromatographie mit Diethylether/Petrolether als Fliessmittel ergibt das Produkt als Oel, ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,5-7,1 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).

c) 2-Amino-1-(3-methoxy-phenyl)ethanon-hydrochlorid: 7,7 g 2-Azido-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethanon werden in 150 ml Methanol und 12 ml 4 N Salzsäure gelöst und über 1,5 g Palladiumkohle (10%) 1 h bei Normaldruck hydriert. Die Hydrierlösung wird filtriert und Filtrat eingedampft. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,5 (s(breit), 2H), 7,6-7,3 (m, 4H), 4,5 (q, 2H), 3,8 (s, 3H).

d) N-2-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]acetamid: In 60 ml Tetrahydrofuran werden 7,60 g 2-Amino-1-(3-methoxy-phenyl)ethanon-hydrochlorid, 10,5 ml Triethylamin und 7,1 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Es fällt ein kristalliner Rückstand an, der mit Ether verrührt wird. Smp.: 109-110 °C.

e) 2-Amino-4-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrrol-3-carbonitril: In Ethanol werden 0,71 g Natrium gelöst und 2,03 g Malonsäuredinitril werden zugegeben. Es wird 30 min bei 55 °C gerührt, dann werden 6,38 g N-2-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]acetamid zugegeben und 2 h bei 55 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und das Produkt filtriert. Smp.: 117-119 °C.

f) N-[3-Cyano-4-(3-Methoxy-phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]formamidin: In 50 ml Orthoameisensäure-triethylester werden 5,30 g N-[3-Cyano-4-(3-Methoxy-phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-formamidin gelöst und 1 h bei 140 °C gerührt. Ueberschüssiger Orthoameisensäure-triethylester wird am Hochvakuum abgezogen und der Rückstand mit gesättigtem Ammoniak in Methanol gelöst. Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und danach filtriert. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert. Smp.: 188-190 °C.

g) 5-(3-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 100 ml Ethanol werden 0,43 g Natriumethylat gelöst und 5,0 g N-[3-Cyano-4-(3-Methoxy-phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]formamidin zugegeben. Es wird 1 h unter Rückfluss gerührt, beim Abkühlen auf Raumtemperatur fällt das Produkt aus und wird filtriert. Smp.: 249-250 °C.

Beispiel 3: 5-(4-Benzoyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

a) 1-[4-(Benzoyloxy)phenyl]-ethanon: Zu einer Suspension von 50,0 g 4-Hydroxyacetophenon und 76,0 g Kaliumcarbonat in 600 ml Aceton wird 48 ml Benzylbromid zugetropft. Es wird 20 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Petrolether digeriert. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 7,17 (ddd, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

b) 2-Brom-1-(4-benzoyloxy-phenyl)-ethanon: In 580 ml Essigsäureethylester werden 173 g Kupfer(II)-bromid suspendiert und auf Rückfluss erhitzt. Dann wird eine Lösung von 1-[3-(Benzoyloxy)phenyl]-ethanon in 330 ml Chloroform innert 40 min zugetropft. Es wird 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Suspension wird auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und das Produkt mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Petrolether 1:1) gereinigt. Smp.: 58-59 °C.

c) 2-Amino-1-(4-benzyloxy-phenyl)ethanon-hydrochlorid: In 1 l Chloroform werden 50,0 g 2-Brom-1-(4-benzyloxy-phenyl)-ethanon gelöst und mit 35 g Hexamethylentetramin versetzt. Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, in 300 ml Ethanol/100 ml conc. Salzsäure gelöst und 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Smp.: 237-240 °C (Zersetzung).

d) N-2[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]acetamid: In 300 ml Tetrahydrofuran werden 28,2 g 2-Amino-1-(4-benzyloxy-phenyl)ethanon-hydrochlorid suspendiert, 28,2 ml Triethylamin und 11,5 ml Essigsäureanhydrid werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird aus Diethylether mit Petrolether ausgefällt, ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,8 (d, 2H), 7,4 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 6,6 (t, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,7 (d, 2H), 2,1 (s, 3H).

e) 2-Amino-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1H-pyrrol-3-carbonitril: In 300 ml Ethanol werden 1,5 g Natrium gelöst und 4,5 g Malonsäuredinitril zugegeben. Es wird 30 min bei 40 °C gerührt, dann werden 16,1 g N-2-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-acetamid zugegeben und 18 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt filtriert. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 10,3 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,0 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 5,7 (s, 2H), 5,1 (s, 2H).

f) 5-(4-Benzyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 200 ml Orthoameisensäuretriethylester werden 15,2 g 2-Amino-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1H-pyrrol-3-carbonitril gelöst und 1 h bei 140 °C gerührt. Orthoameisensäuretriethylester wird am Hochvakuum abgedampft und der Rückstand mit 500 ml gesättigter Ammoniak in Methanol gelöst. Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert und die violetten Kristalle intensiv mit Methanol gewaschen. Smp.: 220 °C (Zersetzung).

In Analogie zu den obigen Beispielen werden ausgehend von jeweiligen geeignet substituierten Acetophenon-Derivaten die entsprechenden Pyrrolopyrimidine hergestellt:

Beispiel 4: 5-(4-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, Smp.: 278-281 °C.

Beispiel 5: 5-(3-Benzoyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, Smp.: 241-243 °C.

Beispiel 6: 5-(3-Fluor-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 7: 5-(4-Fluor-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 8: 5-(3-Chlor-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 9: 5-(4-Chlor-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 10: 5-(3-Brom-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 11: 5-(4-Brom-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 12: 5-(4-Methyl-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 13: 5-(3-Methyl-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 14: 5-(4-Trifluormethyl-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 15: 5-(3-Trifluormethyl-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Beispiel 16: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)propan-1,3-diol

Eine Lösung aus 0,450 g 7-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylmethyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin in 10 ml 95% Ethanol wird mit 0,1 ml 37% Salzsäure versetzt und 4 h bei 75° C gerührt. Die Lösung wird eingedampft und das Produkt mit Diethylether verfestigt. Man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung; ¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8,32 (s, 1H), 7,55-7,4 (m, 6H), 4,42 (d, 2H), 3,6 (d, 4H), 2,28 (m, 1H).

a) 7-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylmethyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: Eine Suspension aus 0,40 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 0,525 g

Kaliumcarbonat und 1,16 g 18-Crown-6-ether in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach wird 0,680 g Methansulfonsäure-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylmethylester zugegeben und 4 h bei 70 °C gerührt. Die Suspension wird in Essigsäure-ethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Methanol 10:0,5) gereinigt und das Produkt aus Diethylether/Petrolether kristallisiert. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,32 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,3(m, 1H), 1,49 (s, 6H).

Methansulfonsäure-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylmethylester [CAS Reg.Nr.:13172-64-0] wird nach M.R. Hamden et al., J. Med. Chem. 36 (1993) 1343-1355 ausgehend von 2-Hydroxymethyl-propan-1,3-diol hergestellt.

In Analogie zum obigen Beispiel werden aus 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und dem entsprechenden Mesylat auch die folgenden Verbindungen der Beispiele 16/1, 16/2, 17 und 18 hergestellt:

Beispiel 16/1: 2-[4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl]-propan-1,3-diol,

wird ausgehend von 5-(3-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 5-Methylsulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan analog Beispiel 16 hergestellt. Man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung. Smp.: 190 -193°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 3H), 4.28 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.12 (m, 1H).

Beispiel 16/2: 2-[4-Amino-5-(4-hydroxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl]-propan-1,3-diol,

wird ausgehend von 5-(4-Benzoyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 5-Methylsulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan analog Beispiel 16 hergestellt. Man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung. Smp.: 221 -224°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.10 (m, 1H).

Beispiel 17: 2-[2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-ethyl]-propan-1,3-diol

¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8,15 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (m, 1H).

Beispiel 18: 2-[4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl]-butan-1,4-diol

¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8,15 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,60 (m, 2H).

Beispiel 19: [2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-carbaminsäure-benzylester

Eine Lösung aus 0,100 g 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-benzylester und 0,1 ml 37 proz. Salzsäure in 3 ml 95 proz. Ethanol wird 5 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Methanol 10:0,7) gereinigt. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,15 (s, 1H), 7,50-7,10 (m, 11H), 6,1 (s (breit), 2H), 5,0 (m, 1H), 4,9 (d, 2H), 4,49 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H).

a) 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-benzylester: Eine Suspension aus 0,740 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 0,970 g Kaliumcarbonat und 0,930 g 18-Crown-6-ether in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach wird 1,48 g 4-Toluylsulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester zugegeben und 18 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt mit Wasser und Kochsalzlösung (gesättigt) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester) gereinigt und anschliessend wird das Produkt aus Diethylether/ Petrolether kristallisiert. Smp.: 124-126 °C.

b) 4-Toluylsulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäurebenzylester: 5,3 g 3-Oxazolidincarbonsäure-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-benzylester werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden dann 3,6 ml Triethylamin, 4,2 g Tosylchlorid und 0,240 g Dimethylaminopyridin zugegeben, danach wird das Eisbad entfernt und 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis/Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,32 (m, 7H), 5,1 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,5 (d, 6H).

3-Oxazolidincarbonsäure-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-benzylester [CAS Reg.Nr.: 133464-36-5] wird nach P.L. Barker et al., WO 9101331 A1 hergestellt.

Beispiel 20: [2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.-butyl-ester

Eine Lösung aus 0,100 g 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-tert.-butylester und 0,1 ml 37 proz. Salzsäure in 3 ml 95 proz. Ethanol wird 5 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:0,5) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,1 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,45-4,28 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,4 (m, 2H).

a) 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-tert.-butylester: Eine Suspension aus 0,800 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 1,05 g Kaliumcarbonat und 1,04 g 18-Crown-6-ether in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach wird 1,46 g 4-Toluylsulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-tert.-butylester zugegeben und 18 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung (gesättigt) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester) gereinigt und anschliessend wird das Produkt aus Essigsäureethylester kristallisiert. Smp.: 60-62 °C.

b) 4-Toluylsulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-tert.-butylester: Eine Lösung aus 7,5 g 3-Oxazolidincarbonsäure-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-tert.-butyl-ester wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden dann 5,9 ml Triethylamin, 6,8 g Tosylchlorid und 0,395 g Dimethylaminopyridin zugegeben, danach wird das Eisbad entfernt und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis/Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Smp.: 113-114 °C.

3-Oxazolidincarbonsäure-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-tert.-butylester [CAS Reg.Nr.: 108149-65-1] wird nach P. Gamer et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 2361-2364, hergestellt.

Beispiel 21: 2-Amino-3-(4-amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-propan-1-ol

Zu 10 ml 4 N Salzsäure in Diethylether werden 0,500 g [2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-methoxymethyl-ethyl]-methyl-carbaminsäure-tert.-butylester zugegeben und die Suspension während 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird filtriert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Dihydrochlorid der Titelverbindung; Smp. 259-262 °C (Zersetzung).

Beispiel 22: 7-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl]-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin

Eine Suspension aus 0,250 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 0,275 g Kaliumcarbonat und 0,265 g 18-Crown-6-ether in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach wird 0,135 ml 1-Brom-2-(2-methoxy-ethoxy)ethan zugegeben und 4 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol

10:0,4) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,52-7,3 (m, 5H), 7,1 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

1-Brom-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethan ist z.B. bei der Fa. Aldrich erhältlich.

Beispiel 23: 5-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-pentan-1,2,3-triol

0,050 g 5-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1,3-bis-benzyloxy-pentan-2-ol (Beispiel 23/1) werden in 15 ml Methanol gelöst und über 0,010 g Palladiumkohle (10%) 5 h bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Methanol 10:0,5) gereinigt. ¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8,15 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

Beispiel 23/1: 5-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1,3-bis-benzyloxy-pentan-2-ol: In 2 ml Salzsäure/Ethanol (4 N) werden 0,111 g 7-[3,5-Bis-benzyloxy-4-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-pentyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin gelöst und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt kristallisiert bei 0 °C aus der Reaktionslösung aus. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,42 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45-7,20 (m, 15H), 4,5 (s, 4H), 4,38 (t, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,1 (m, 2H).

a) 7-[3,5-Bis-benzyloxy-4-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-pentyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: Eine Suspension aus 0,041 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 0,055 g Kaliumcarbonat und 0,094 g 18-Crown-6-ether in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach wird 0,100 g Methansulfonsäure-3,5-bisbenzyloxy-4-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-pentylester zugegeben und 5 h bei 70 °C gerührt. Die Suspension wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Methanol 10:0,5) gereinigt, ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,31 (s, 1H), 7,50-7,10 (m, 15H), 6,62 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,7-4,35 (m, 4H), 4,3 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

b) Methansulfonsäure-3,5-bisbenzyloxy-4-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-pentylester: Eine Lösung aus 85 mg 3,5-Bis-benzyloxy-4-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-pentan-1-ol in 3 ml Dichlormethan wird auf 0 °C abgekühlt und mit 0,041 ml Triethylamin und 0,017 ml Mesylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 0-5 °C gerührt, dann wird mit 1 ml Wasser versetzt und 10 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 10 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt. R_f (Dichlormethan): 0,9.

3,5-Bis-benzyloxy-4-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-pentan-1-ol wird nach dem in F. Vandendriessche et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 1458-1465, beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 24: 5-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methoxy-pentan-1,3-diol

0,464 g 7-(3,5-Bisbenzyloxy-4-methoxy-pentyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin (Beispiel 24/1) werden in 20 ml Methanol und 4 ml 4N Salzsäure gelöst und über 0,080 g Palladiumkohle (10%) 1 h bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhält so die Titelverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm): 8,42 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 5H) 4,32 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

Beispiel 24/1: 7-(3,5-Bisbenzyloxy-4-methoxy-pentyl)-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: Eine Suspension aus 0,286 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 0,375 g Kaliumcarbonat und 0,830 g 18-Crown-6-ether in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach werden 0,555 g Methansulfonsäure-3,5-bisbenzyloxy-4-methoxy-pentylester zugegeben und 5 h bei 70 °C weitergerührt. Die Suspension wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester) gereinigt, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8,32 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 15H), 6,8 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,7-4,5 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,15 (m, 2H).

Methansulfonsäure-3,5-bisbenzyloxy-4-methoxy-pentylester [CAS Reg.Nr.:139870-49-8] wird nach F. Vandendriessche et al., J. Med. Chem. 35 (1992) 1458-1465 hergestellt.

Beispiel 25: 5-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-pentan-1,3-diol

In 20 ml Methanol werden 0,132 g 7-(3,5-Bisbenzyloxy-pentyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin (Beispiel 25/1) gelöst und über 0,030 g Palladiumkohle (10%) und 1 h mit Wasserstoff bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet, ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,30 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 4H).

Beispiel 25/1: 7-(3,5-Bisbenzyloxy-pentyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: Eine Suspension aus 0,075 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, 0,100 g Kaliumcarbonat und 0,220 g 18-Crown-6-ether in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird 15 min bei 70 °C gerührt, danach werden 0,135 g Methansulfonsäure-3,5-bisbenzyloxy-pentylester zugegeben und 5 h bei 70 °C gerührt. Die Suspension wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:0,2) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,31 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 15H), 6,8 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,52 (d, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Methansulfonsäure-3,5-bisbenzyloxy-pentylester [CAS Reg.Nr.:139870-48-7] wird nach F. Vandendriessche et al., J. Med. Chem. 35 (1992) 1458-1465 hergestellt.

Beispiel 26: 1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-benzyloxy-butan-2-ol

Eine Suspension aus 1,05 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 0,040 g Lithiumhydrid in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird während 45 min auf 110 °C erhitzt. Dann werden 0,890 g 2-(2-Benzyloxy-ethyl)-oxiran, in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, zugegeben und es wird 1,5 h bei 140 °C weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird

über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:0,2) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 10H), 6,9 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,0 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,40-4,20 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

2-(2-Benzoyloxy-ethyl)-oxiran [CAS Reg.Nr.:94426-72-9] wird nach J.C. Martin et al., J. Org. Chem. 1985, 50, 755-759 hergestellt.

Beispiel 27: 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-1,3-diol

0,200 mg 1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-benzyloxy-butan-2-ol (Beispiel 26) und 8 µl 37 proz. Salzsäure werden in 20 ml Methanol gelöst und über 0,040 g Palladiumkohle (10%) 2 h bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung; ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 7H), 4,25 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

Analog werden aus dem entsprechend substituierten 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 2-(2-Benzoyloxy-ethyl)-oxiran die folgenden Verbindungen erhalten:

Beispiel 28: 4-[4-Amino-5-(4-hydroxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-butan-1,3-diol

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 9,55 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 6,0 (s(breit), 2H), 4,98 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 1,5 (m, 2H).

Beispiel 29: 4-[4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-butan-1,3-diol

Beispiel 30: 4-[4-Amino-5-(3-hydroxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-butan-1,3-diol

Beispiel 31: 4-[4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-butan-1,3-diol

Beispiel 32: 1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-(imidazol-1-yl)-butan-2-ol

In 5 ml N,N-Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1:1) werden 0,370 g 7-[2-(tert.-Butyl-dimethyl-silanoxy)-4-imidazol-1-yl-butyl]-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 0,040 g Tetrabutylammoniumfluorid gelöst und es wird 22 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:0,5) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,29 (s, 1H), 7,5-7,32 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,92 (sm, 1H), 1,90 (m, 2H).

a) 7-[2-(tert.-Butyl-dimethyl-silanoxy)-4-imidazol-1-yl-butyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 5 ml N,N-Dimethylformamid werden 0,380 g 7-[2-(tert.-Butyl-dimethyl-silanoxy)-4-chlor-butyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 0,120 g Imidazolynatrium gelöst und 22 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Methanol 10:0,5) gereinigt. ¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8,20 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,5-7,35 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,31-4,15 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

b) 7-[2-(tert.-Butyl-dimethyl-silanoxy)-4-chlor-butyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 5 ml Tetrahydrofuran (abs.) werden 0,580 g 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-butan-1-ol und 0,400 g (1-Chlor-2-methyl-propenyl)-dimethylamin gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Ammoniumchloridlösung (gesättigt) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/ Methanol 10:0,2) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,0 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

c) 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-butan-1-ol: 1,04 g 7-[4-Benzoyloxy-2-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-butyl]-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin in 0,5 ml 4 N Salzsäure werden 1,5 h über 0,100 g Palladiumkohle(10%) bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie

(Dichlormethan/Methanol 10:0,4) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,0 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

d) 7-[4-Benzoyloxy-2-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-butyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 15 ml Dichlormethan werden 0,410 g 1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-benzoyloxy-butan-2-ol (Beispiel 26), 0,102 g Imidazol und 0,226 g tert.-

Butyldimethylchlorsilan gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Ammoniumchloridlösung (gesättigt) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:0,2) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,5-7,32 (m, 5H), 7,0 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 4,35-4,25 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

Analog zu Beispiel 32 werden auch die folgenden beiden Verbindungen (Beispiele 33 und 34) erhalten:

Beispiel 33: 1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-(1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol

Beispiel 34: 1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-dimethylamino-butan-2-ol

Beispiel 35: 4-Amino-1-(4-amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-2-ol

In 6 ml N,N-Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1:1) werden 0,140 g 7-[4-Amino-2-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-butyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 0,040 g Tetrabutylammoniumfluorid gelöst und es wird 18 h bei 45 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit präparativer HPLC gereinigt. Gradient: 0.1% Trifluoressigsäure in Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure in Wasser 10:90 - 90:10 innerhalb 60 min. Nach Lyophilisierung erhält man das Ditrifluoracetat der Titelverbindung; ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,3 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 6H), 4,4 (d, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

a) 7-[4-Amino-2-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy-butyl)-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: 0,290 g 7-[4-Azido-2-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy-butyl)-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin werden in 15 ml Methanol gelöst und über 0,030 g Palladiumkohle (10%) bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:2) gereinigt. ¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8,12 (s, 1H), 7,5-7,35 (m, 5H), 7,2 (s, 1H), 4,3 (m, 4H), 3,3 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,8 (s, 9H), 0,1 (s, 1H).

b) 7-[4-Azido-2-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy-butyl)-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin: In 8 ml N,N-Dimethylformamid werden 0,280 g 7-[2-(tert.-Butyl-dimethyl-silanoxy)-4-chlor-butyl]-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin [Beispiel 32(b)] und 0,060 g Natriumazid gelöst und 3,5 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt. R_f (Dichlormethan/Methanol (10:0,4): 0,2.

Analog zu Beispiel 35 (und Beispiel 26 und 32) werden ausgehend von 5-(4-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin bzw. 5-(3-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin bzw. 5-(4-Benzoyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin bzw. 5-(3-Benzoyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin einerseits [siehe Beispiele 4, 2, 3 und 5] und 2-(2-Benzoyloxy-ethyl)-oxiran andererseits die folgenden Verbindungen erhalten (Beispiele 36-39):

Beispiel 36: 4-Amino-1-(4-amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-2-ol

Beispiel 37: 4-Amino-1-(4-amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-2-ol

Beispiel 38: 4-[4-Amino-7-(4-amino-2-hydroxy-butyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 39: 3-[4-Amino-7-(4-amino-2-hydroxy-butyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 40: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-phenyl-propan-1-ol

Zu einer Lösung von 0,017 g Natrium in 5 ml Ethanol (abs.) werden 0,220 g N-[3-Cyano-1-(diethoxymethoxymethyl-2-phenyl-ethyl)-4-phenyl-1H-pyrrol-2-yl]-formamidin in 5 ml Ethanol gelöst zugegeben. Es wird 2 h unter Rückfluss gerührt. Dann wird Ethanol am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 10 ml 1 N Salzsäure/5 ml Ethanol gelöst, 5 min bei 80 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 N Natronlauge basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Essigsäure-ethylester) gereinigt und das Produkt aus Diethylether/Petrolether kristallisiert. Smp.: 70-72 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,3 (s, 1H); 7,5-7,0 (m, 10H), 6,6 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,30 (d, 2H).

a) N-[3-Cyano-1-(diethoxymethoxymethyl-2-phenyl-ethyl)-4-phenyl-1H-pyrrol-2-yl]-formamidin: In 25 ml Orthoameisensäure-triethylester werden 1,370 g 2-Amino-1-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-4-phenyl-1H-pyrrol-3-carbonitril gelöst und 1 h bei 140 °C gerührt, dann wird der Orthoameisensäure-triethylester am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in Ammoniak/Methanol (gesättigt) gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester/Hexan 2:1) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,70-7,0 (m, 11H), 6,8 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,5 (q, 4H), 3,1 (m, 2H), 1,26 (q, 6H).

b) 2-Amino-1-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-4-phenyl-1H-pyrrol-3-carbonitril: Zu einer Lösung von 0,506 g Natrium in Ethanol (abs.) werden 1,61 g Malonsäuredinitril zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5,2 g 2-(1-Hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-phenyl-ethanon in 25 ml Ethanol (abs.) gelöst zugetropft und 18 h bei 50 °C gerührt. Dann wird Ethanol am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der

Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester/Hexan 1:1) gereinigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,6-7,1 (m, 10H), 6,6 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,05 (m, 2H).

c) 2-(1-Hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-phenyl-ethanon: Zu einer Suspension von 3,43 g L-Phenylalaninol und 4,66 g Natriumcarbonat in 100 ml Ethanol wird bei 75 °C 4,10 g Phenacylbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 24 h bei 0 °C gerührt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. R_f (Essigsäureethylester/ Hexan 2:1): 0,9.

Analog zu Beispiel 40 werden auch die folgenden Beispiele erhalten:

Beispiel 41: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol

Beispiel 42: 3-[2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-hydroxy-propyl]-phenol

Beispiel 43: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol

Beispiel 44: 4-[2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-hydroxy-propyl]-phenol

Beispiel 44a: 2-[4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol;

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,08 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,10 - 6,88 (m, 5H), 6,72 d, 2H), 6,09 (s (breit), 2H), 5,10 - 4,92 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (d, 2H).

Beispiel 44b: 2-[4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol

Beispiel 44c: 3-[4-Amino-7-[1-hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol;

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 9,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,70 (m, 3H), 6,07 (s (breit), 2H), 5,09 - 4,89 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,14 (d, 2H).

Beispiel 44d: 4-(4-Amino-7-[1-hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-phenol

Beispiel 44e: 2-[4-Amino-5-(3-fluor-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol

Beispiel 44f: 2-[4-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol

Beispiel 45: (2S)-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-ethanol

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8.28 (s, 1H), 7.50 - 7.20 (m, 10H), 6.90 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.60 (s (breit), 1H), 5.30 (s, 2H), 4.50 - 4.30 (m, 2H). [α]_D = - 34.13 (c = 0.334 in Methylenchlorid).

Beispiel 46: (2R)-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-ethanol

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8.28 (s, 1H), 7.50 - 7.20 (m, 10H), 6.90 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.50 (s (breit), 1H), 5.20 (s, 2H), 4.50 - 4.30 (m, 2H). [α]_D = +34.13 (c = 0.334 in Methylenchlorid).

Beispiel 47: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-ethanol

Beispiel 48: 4-[1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxy-ethyl]-phenol

Beispiel 49: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(3-methoxy-phenyl)-ethanol

Beispiel 50: 3-[1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxy-ethyl]-phenol

Beispiel 51: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-phenyl-butan-1-ol

Beispiel 52: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-(4-methoxy-phenyl)-butan-1-ol

Beispiel 53: 4-[3-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-hydroxy-butyl]-phenol

Beispiel 54: 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-1-ol

Beispiel 55: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-(3-methoxy-phenyl)-butan-1-ol

Beispiel 56: 3-[3-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-hydroxy-butyl]-phenol

Beispiel 57: 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-1-ol

Beispiel 58: 4-[4-Amino-7-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 59: 2-(4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-phenyl-propan-1-ol

Beispiel 60: 3-[4-Amino-7-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 61: 2-(4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-phenyl-propan-1-ol

Beispiel 62: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methyl-pentan-1-ol. Smp.: 128-129°C.

Beispiel 63: 2-(4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methyl-pentan-1-ol

Beispiel 64: 2-(4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methyl-pentan-1-ol

Beispiel 65: 3-[4-Amino-7-(1-hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 66: 4-[4-Amino-7-(1-hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 67: 4-Amino-7-benzyl-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, Smp: 163-165 °C.

Beispiel 67a: (1R)-5-(3-Methoxy-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,34 (s, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 7,08 - 6,87 (m, 4H), 6,22 (q, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,92 (d, 3H).

Beispiel 67b: (1S)-5-(3-Methoxy-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67c: (1R)-5-(4-Methoxy-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67d: (1S)-5-(4-Methoxy-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67e: (1R)-5-(3-Fluor-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67f: (1S)-5-(3-Fluor-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67g: (1R)-5-(4-Fluor-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67h: (1S)-5-(4-Fluor-phenyl)-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amin

Beispiel 67i: (1R)-3-[4-Amino-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,29 (s, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 6H), 7,00 - 6,82 (m, 4H), 6,19 (q, 1H), 5,22 (s, 2H), 1,90 (d, 3H).

Beispiel 67j: (1S)-3-[4-Amino-7-(1-phenyl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol .

Wie in M. Ubasawa et al., Chem. Pharm. Bull. 43 (1995) 142-143 beschrieben, werden die folgenden Beispiele hergestellt:

Beispiel 68: 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethoxy)-ethanol

In 15 ml Acetonitril wird 2.10 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin suspendiert und 5.4 ml Bis(trimethylsilyl)-acetamid zugegeben. Es wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt, zu der entstandenen Lösung wird dann 0.70 ml 1,3-Dioxolan, 1.66g Kaliumiodid und 1.3 ml Trimethylsilylchlorid zugegeben und anschliessend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 40 ml Methanol versetzt und mit 8.0 g Natriumhydrogencarbonat neutral gestellt. Die resultierende Suspension wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Methylenchlorid/Methanol 10:0.5) gereinigt. Das Produkt wird aus Methanol/Diethylether kristallisiert. Smp: 177 - 180 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8.20 (s, 1H), 7.6 - 7.3 (m, 6H), 6.10 (s(breit), 2H), 5.5 (s, 2H), 4.7 (t, 1H), 3.6 - 3.4 (m, 4H).

Beispiel 69: 2-(4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethoxy)-ethanol

Beispiel 70: 2-(4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethoxy)-ethanol

Beispiel 71: 3-[4-Amino-7-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 72: 4-[4-Amino-7-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol

Beispiel 73: 2-[1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-ethoxy]-ethanol

In 30 ml Dimethylformamid wird 2.10 g 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin suspendiert und 0.080 g LiH zugegeben, es wird während 30 min auf 110 °C erwärmt und danach auf -76°C abgekühlt. In 1 ml Tetrahydrofuran wird 1.0 ml 2-Methyl-1,3-dioxolan auf -76°C abgekühlt und 1.4 ml Trimethylsilyliodid wird zugegeben, es wird 10 min bei -76°C gerührt. Diese Lösung wird zur -76°C kalten Lithiumsuspension gegeben und es wird 15 min bei -76°C gerührt, danach wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 20 ml Methanol versetzt und mit 4 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die resultierende Suspension wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit Flash-Chromatographie (Methylenchlorid/Methanol 10:0.5) gereinigt. Das Produkt wird mit Diethylether verfestigt. ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8.32 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 6.30 (q, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 - 3.40 (m, 4H), 1.75 (d, 3H).

Beispiel 74: 2-{1-(4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-ethoxy}-ethanol

Beispiel 75: 2-{1-(4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-ethoxy}-ethanol

Beispiel 76: 3-{4-Amino-7-[1-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-phenol

Beispiel 77: 4-{4-Amino-7-[1-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-phenol

Beispiel 78: 2-[1-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-phenyl-methoxy]-ethanol

Analog Beispiel 73 wird ausgehend von 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin und 2-Phenyl-1,3-dioxolan 2-[(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-phenyl-methoxy]-ethanol hergestellt. Die Reinigung des Produktes erfolgt mittels präparativer HPLC.

Gradient: 0.1% Trifluoressigsäure in Acetonitril/ 0.1% Trifluoressigsäure in Wasser 40:60 - 70:30 innerhalb 60 min. Durch anschliessende Lyophilisation erhält man das Trifluoracetat der Titelverbindung. ¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 8.40 (s, 1H), 7.6 - 7.30 (m, 10H), 7.21 (s, 1H), 3.82 - 3.50 (m, 4H).

Beispiel 79: 2-{1-[4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-1-phenyl-methoxy}-ethanol

Beispiel 80: 2-{1-[4-Amino-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-1-phenyl-methoxy}-ethanol

Beispiel 81: 3-{4-Amino-7-[1-(2-hydroxy-ethoxy)-1-phenyl-methyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-phenol

Beispiel 82: 4-{4-Amino-7-[1-(2-hydroxy-ethoxy)-1-phenyl-methyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-phenol

Analog Beispiel 19a werden ausgehend von 5-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin (Beispiel 1) bzw. 5-(4-Benzoyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin (Beispiel 3) und den entsprechenden Tosylaten die Beispiele 83-86 hergestellt.

Beispiel 82a: 4-Amino-7-isopropyl-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, Smp. 178-180 °C

Beispiel 83: 4-Amino-7-cyclohexylmethyl-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
Smp. 160-162 °C

Beispiel 83a: 4-Amino-7-(2-cyclohexyl-ethyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
Smp. 168-170 °C

Beispiel 84: 4-Amino-7-(3-benzoyloxy-cyclobutylmethyl)-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
Smp. 128-132 °C (Diastereomergemisch)

Beispiel 85: 3-(4-Amino-5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-cyclobutanol
Smp. 136-142 °C (Diastereomergemisch)

Beispiel 86: 3-(4-Amino-5-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-cyclobutanol, Smp. 188-191 °C (Diastereomerenmischung)

Beispiel 87: cis-4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-cyclohexanol, Smp. 220-222 °C

Beispiel 88: trans-4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-cyclohexanol, Smp. 202-204 °C

Beispiel 89: 4-[2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-ethyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester, Smp. 177-180 °C

Beispiel 90: 2-[2-[4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylethyl]-amino]-ethanol-dihydrochlorid

Eine Lösung von 100 mg 4-Amino-7-(2-chlorethyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in 2 ml Ethanolamin werden bei 70 °C während 7 Stunden gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Verteilung zwischen Wasser und Essigsäureethylester. Eindampfen im Vakuum liefert reines Produkt in Form eines Öls. Durch Lösen in wenig Ethylalkohol und Zugabe von mit HCl gesättigtem Diethylether wird die Titelverbindung als Dihydrochlorid erhalten; Smp. 188-190 °C (Zers.).

(a) 4-Amino-7-(2-chlorethyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin: Ein Gemisch aus 1.20 g 5-(3-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin (Beispiel 2), 1.38 g pulverisiertem Kaliumcarbonat und 2.65 g 18-Crown-6-ether in 25 ml Dimethylformamid wird während 15 Minuten bei 70 °C gerührt. Nach dieser Zeit entsteht eine klare Lösung zu der 0.56 ml 1-Brom-2-chlor-ethan gegeben wird. Während dem Rühren während 16 Stunden bei 70 °C färbt sich die Mischung allmählich gelb-braun. Die Aufarbeitung erfolgt durch Extraktion mit Essigsäureethylester. Einengen im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Essigsäureethylester/Methylenchlorid 1:1) ergibt die Titelverbindung; Smp. 180-181 °C.

Analog zu Beispiel 90 wird ebenfalls hergestellt:

Beispiel 91: 4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin; Smp. 145-148 °C

Beispiel 92: 4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-7-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Eine Lösung von 100 mg 4-Amino-7-(3-chlorpropyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin in 2 ml 4-Methylpiperazin werden bei 70 °C während 3 Stunden gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Verteilung zwischen Wasser und Essigsäureethylester. Eindampfen im Vakuum ergibt ein braunes Harz. Durch saure Extraktion des in Essigsäureethylester gelösten Rohprodukts mit verdünnter Salzsäure und Rückextraktion mit Essigester (nach basisch stellen der wässrigen Phase mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung) entsteht ein gelbliches Öl, das beim Stehenlassen langsam zu kristallisieren beginnt. Vollständige Kristallisation kann durch Verrühren mit Hexan erreicht werden; Smp. 132-133 °C (Zers.).

(a) 4-Amino-7-(3-chlorpropyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin: Ein Gemisch aus 1.20 g 5-(3-Methoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3]pyrimidin-4-ylamin (Beispiel 2), 1.38 g pulverisiertem Kaliumcarbonat und 2.65 g 18-Crown-6-ether in 25 ml Dimethylformamid wird während 15 Minuten bei 70 °C-80 °C gerührt. Nach dieser Zeit entsteht eine klare Lösung zu der 0.72 ml 1-Iod-3-chlor-propan gegeben werden. Nach 2 Stunden bei 50 °C wird aufgearbeitet durch Extraktion mit Essigsäureethylester. Einengen im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Essigsäureethylester/Methanol 97:3) ergibt die Titelverbindung; Smp. 137-138 °C.

Analog zu Beispiel 92 werden ebenfalls hergestellt:

Beispiel 93: 4-Amino-7-(3-dimethylamino-propyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin; Smp. 118-119 °C

Beispiel 94: 1-(3-[4-Amino-5-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-propyl)-piperidin-4-ol; Smp. 109-110 °C (Zers.).

Beispiele A-B: Pharmazeutische PräparateBeispiel A: Tabletten, enthaltend je 50 mg Wirkstoff:Zusammensetzung (10000 Tabletten)

Wirkstoff	500,0 g
Lactose	500,0 g
Kartoffelstärke	352,0 g
Gelatine	8,0 g
Talk	60,0 g
Magnesiumstearat	10,0 g
Siliciumdioxid (hochdispers)	20,0 g
Ethanol	q.s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g der Kartoffelstärke vermischt und die Mischung mit einer ethanolischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, das Magnesiumstearat, den Talk und das Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145 mg Gewicht und 50 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel B: Lacktabletten, enthaltend je 100 mg Wirkstoff:Zusammensetzung (1000 Lacktabletten)

Wirkstoff	100,0 g
Lactose	100,0 g
Maisstärke	70,0 g
Talk	8,5 g
Calciumstearat	1,5 g
Hydroxypropylmethylcellulose	2,36 g
Schellack	0,64 g
Wasser	q.s.

- 52 -

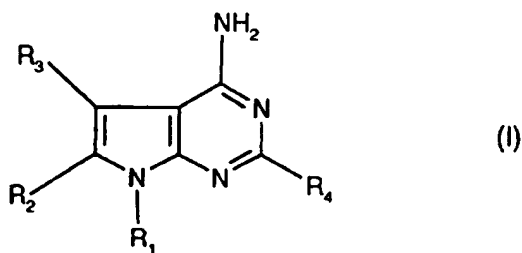
Dichlormethan

q.s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt. Das Gemisch wird mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet und der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: je 280 mg) verpresst und diese werden mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Dichlormethan lackiert (Endgewicht der Lacktabletten: je 283 mg).

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R_1 Niederalkyl oder solches Niederalkyl bedeutet, das durch 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy, substituiertes Niederalkoxy, Acyloxy, Amino, Niederalkylamino, substituiertes Niederalkylamino, Diniederalkylamino, substituiertes Diniederalkylamino, Acylamino, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl und substituiertes Heterocyclyl;

R_2 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

R_3 für Aryl steht; und

R_4 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

und Salze davon.

2. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin

R_1 Niederalkyl oder solches Niederalkyl bedeutet, das durch 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend

Hydroxy, Niederalkoxy;

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist;

Phenylniederalkoxy, worin die Phenylgruppe unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy und Niederalkoxy substituiert ist;

Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino;

Acylamino ausgewählt aus der Gruppe Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino und Phenylniederalkoxycarbonylamino, worin die Phenylgruppe unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy und Niederalkoxy substituiert ist;

Phenyl, das unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend

Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy und

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, (Hydroxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino)-niederalkylamino, Diniederalkylamino, Heteroaryl ausgewählt aus der Gruppe umfassend Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridyl, oder Heteroaryl wie vorstehend definiert, welches durch Niederalkyl mono- oder disubstituiert ist, substituiert ist;

Heteroaryl ausgewählt aus der Gruppe umfassend Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Furanyl, Benzofuranyl, Oxazolyl und 1,3-Oxazinyl; Heteroaryl wie vorstehend definiert, das durch Niederalkyl mono- oder disubstituiert ist; Cycloalkyl;

Cycloalkyl, das durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy; Phenyl-niederalkoxy, worin die Phenylgruppe unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy und Niederalkoxy substituiert ist; Hydroxy-niederalkyl und Niederalkoxy-niederalkyl substituiert ist;

Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe umfassend Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranlyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,3-Dioxanyl, Oxazolidinyl, 1,3-Oxazinanyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Imidazolidinyl, Hexahydropyrimidinyl und Piperazinyl; und Heterocyclyl wie vorstehend definiert, das durch Niederalkyl mono- oder disubstituiert ist;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

R₃ für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Cyano und Halogen substituiert ist; und

R₄ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

und Salze davon.

3. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin

R₁ Niederalkyl oder solches Niederalkyl bedeutet, das durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend

Hydroxy, Niederalkoxy;

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino substituiert ist;

Phenylniederalkoxy,

Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino;

Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino;

Phenyl, das unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend

Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy und

Niederalkoxy, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, (Hydroxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino)-niederalkylamino, Diniederalkylamino, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl substituiert ist;

Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl;

C₃-C₇-Cycloalkyl;

C₃-C₇-Cycloalkyl, das durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkyl und Niederalkoxy-niederalkyl substituiert ist;

1,3-Dioxan-4-yl, Morpholin-(2 oder 3)-yl und Hexahydropyrimidin-4-yl;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet; und

R₃ für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Cyano und Halogen substituiert ist; und

R₄ Wasserstoff bedeutet;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

4. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R₁ Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Dihydroxy-niederalkyl, Trihydroxy-niederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, Diniederalkoxy-niederalkyl, Triniederalkoxy-niederalkyl, Niederalkoxy-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkoxy-(dihydroxy)-niederalkyl, (Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino)-niederalkoxy-niederalkyl, Phenylniederalkoxy-(hydroxy)-niederalkyl, Amino-niederalkyl, Diamino-niederalkyl, Triamino-niederalkyl, Niederalkylamino-niederalkyl, Diniederalkylamino-niederalkyl; Amino-(niederalkoxy)-niederalkyl, Amino-(diniederalkoxy)-niederalkyl, Amino-(niederalkoxy)-(hydroxy)-niederalkyl, Amino-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Diniederalkylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkanoylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Niederalkoxycarbonylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Phenylniederalkoxycarbonylamino-(hydroxy)-niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, das im Phenylteil unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkoxy, Amino-niederalkoxy oder Niederalkylamino-niederalkoxy substituiert ist; Phenyl-(hydroxy)-niederalkyl, das im Phenylteil unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkoxy, Amino-niederalkoxy oder Niederalkylamino-niederalkoxy substituiert ist; (Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl)-(hydroxy)-niederalkyl; Cycloalkyl-niederalkyl oder Cycloalkyl-niederalkyl, das im Cycloalkylteil durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxy-niederalkyl und Niederalkoxy-niederalkyl substituiert ist,

bedeutet;

R₂ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet; und

R₃ für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch einen Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy, C₁-C₃-Alkylendioxy, Cyano und Halogen substituiert ist; und

R₄ Wasserstoff bedeutet;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

5. 2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)propan-1,3-diol gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.

6. 2-[2-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-ethyl]-propan-1,3-diol gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.

7. 4-(4-Amino-5-phenyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-butan-1,3-diol gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.

8. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 und mindestens ein pharmazeutisch verwendbares Trägermaterial.

9. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers.

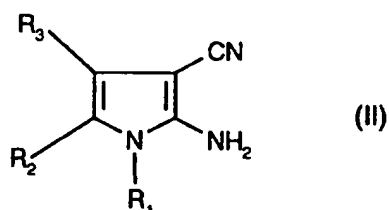
10. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, die auf eine Hemmung der Aktivität der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} ansprechen.

11. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung pharmazeutischer Präparate.

12. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung pharmazeutischer Präparate für die Behandlung von Krankheiten, die auf eine Hemmung der Aktivität der Protein-Tyrosin-Kinase pp60^{c-src} ansprechen.

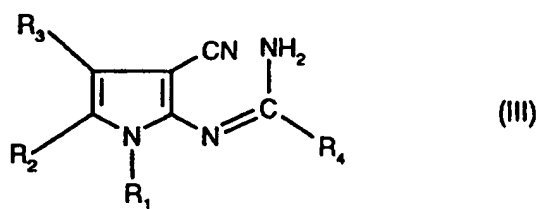
13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) eine Verbindung der Formel II



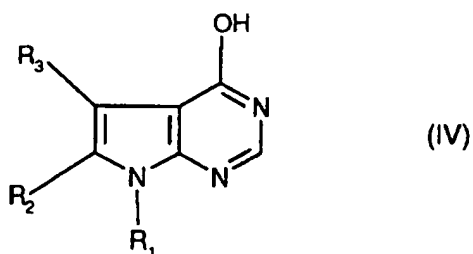
einer Ringschlussreaktion unter Aufbau des Pyrimidinrings unterwirft, oder

(b) eine Verbindung der Formel III



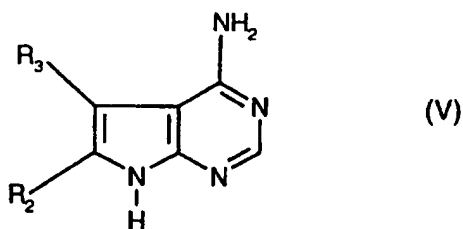
einer Ringschlussreaktion unter Aufbau des Pyrimidinrings unterwirft,

(c) eine Verbindung der Formel IV,



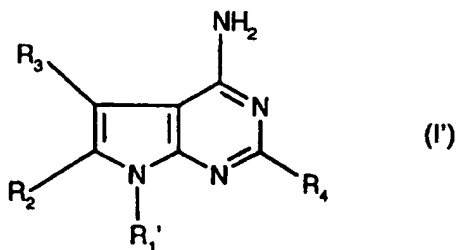
gegebenenfalls nach vorheriger Aktivierung, mit einem Aminierungsreagenz umgesetzt;

(d) eine Verbindung der Formel V,



gegebenenfalls nach vorheriger Silylierung am Stickstoffatom im Fünfring, mit einer Verbindung $R_1 - X_1$ (VI), worin X_1 für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, N-alkyliert; oder

(e) in einer Verbindung der Formel I',



worin R_1' eine in einen Rest R_1 überführbare Gruppe bedeutet, R_1' in R_1 überführt;

und, wenn erwünscht, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz umwandelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/00874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D487/04 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 514 540 A (TEIJIN LIMITED) 25 November 1992 see page 1 - page 4 ---	1,8
A	EP 0 334 636 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 27 September 1989 see page 2 - page 5 ---	1,8
A	DE 30 36 390 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 13 May 1982 see the whole document -----	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1997

Date of mailing of the international search report

3 0. 05. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. onal Application No

PCT/EP 97/00874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 514540 A	25-11-92	DE 69027862 D	22-08-96
		DE 69027862 T	06-03-97
		AT 140457 T	15-08-96
		AU 641183 B	16-09-93
		AU 6400190 A	18-04-91
		CA 2065434 A	20-03-91
		WO 9104254 A	04-04-91
		JP 2562520 B	11-12-96

EP 334636 A	27-09-89	AT 144513 T	15-11-96
		CN 1037513 A,B	29-11-89
		DE 68927354 D	28-11-96
		DE 68927354 T	20-03-97
		ES 2092994 T	16-12-96
		JP 2167281 A	27-06-90
		JP 7005599 B	25-01-95
		KR 9615967 B	25-11-96
		NO 178304 B	20-11-95
		US 5539113 A	23-07-96
		US 4997838 A	05-03-91
		US 5106974 A	21-04-92
		US 5296600 A	22-03-94

DE 3036390 A	13-05-82	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00874

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D487/04 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 514 540 A (TEIJIN LIMITED) 25.November 1992 siehe Seite 1 - Seite 4 ---	1,8
A	EP 0 334 636 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 27.September 1989 siehe Seite 2 - Seite 5 ---	1,8
A	DE 30 36 390 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 13.Mai 1982 siehe das ganze Dokument -----	1,8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

a Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7.Mai 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

3 0. 05. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (- 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00874

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 514540 A	25-11-92	DE 69027862 D	22-08-96
		DE 69027862 T	06-03-97
		AT 140457 T	15-08-96
		AU 641183 B	16-09-93
		AU 6400190 A	18-04-91
		CA 2065434 A	20-03-91
		WO 9104254 A	04-04-91
		JP 2562520 B	11-12-96
EP 334636 A	27-09-89	AT 144513 T	15-11-96
		CN 1037513 A,B	29-11-89
		DE 68927354 D	28-11-96
		DE 68927354 T	20-03-97
		ES 2092994 T	16-12-96
		JP 2167281 A	27-06-90
		JP 7005599 B	25-01-95
		KR 9615967 B	25-11-96
		NO 178304 B	20-11-95
		US 5539113 A	23-07-96
		US 4997838 A	05-03-91
		US 5106974 A	21-04-92
DE 3036390 A	13-05-82	US 5296600 A	22-03-94
		KEINE	